Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock i. M.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. W. Müller).

Ueber atoxylresistente Pankreaslipasen im Blutserum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Christo Iw. Duneff

aus Bogomilowo (Bulgarien).

Rostock
Ww. H. Winterberg's Buchdruckerei
1926.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Rostock.

Referent: Priv.-Doz. Dr. Lasch.

Dekan: Professor Elze.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Über atoxylresistente Pankreaslipasen im Blutserum.

Die Lage, welche das Pankreas in der Bauchhöhle einnimmt, ist der unmittelbaren klinischen Untersuchung so gut wie garnicht zugänglich. Viele Forscher haben sich der Mühe unterzogen, Methoden ausfindig zu machen, die auf eine gestörte Funktion dieses Organes hinweisen. Die Ergebnisse der Methoden sind aber noch recht vieldeutig.

Man hat versucht, nach dem Vorgang von Einhorn und Gross im Duodenalsaft das Vorhandensein oder Fehlen der beiden wichtigsten Pankreasfermente, Lipase und Trypsin, nachzuweisen.

Vielfach hat man sich auch bemüht, aus dem Verhalten der Stühle gewisse Schlüsse auf die Verdauungsfunktion des Pankreas zu ziehen. E. Müller und Schlecht stellten Versuche an, das Pankreastrypsin unmittelbar im Stuhl nachzuweisen. Die hier bestehenden Verhältnisse liegen aber wegen des Ineinandergreifens der verschiedenen Verdauungssäfte naturgemäss recht kompliziert. Man hat sich auch einer Harnuntersuchung bedient, die unter dem Namen Cammidgsche Reaktion bekannt, in ihrer Bedeutung aber wenig aufgeklärt und umstritten ist. Sahli wandte Glutoidkapseln an, um die Verdauungskraft des Pankreas zu prüfen. Eine neuere, anscheinend recht aussichtsreiche Methode ist die Bestimmung der Diastase im Urin und Serum, die nach der Methode von Wohlgemuth vorgenommen wird.

Alle diese eben angegebenen Untersuchungsmethoden erzielen ein positives Resultat meistens erst dann, wenn bereits mehr oder weniger gröbere Veränderungen am Pankreas vorhanden sind. Eine Ausnahme hiervon scheint nur die Untersuchung auf die Diastase zu bilden.

Ein neuer Weg zu frühzeitiger Entdeckung von Pankreaserkrankungen ist nun von Rona und seiner Schule, dann auch von anderen Autoren betreten worden. Die Methode, die recht empfindlich ist, besteht im Nachweis von atoxylresistenten Pankreaslipasen im Blutserum.

Bevor ich auf dieses Gebiet weiter eingehe, will ich kurz das Wesen der Lipase beschreiben.

Unter Lipase versteht man im allgemeinen ein fettspaltendes Ferment, welches Ester in Fettsäure und Glycerin zerlegt. Die Lipasen finden sich überall in den verschiedensten Säften und Organen. Auch das Blut selbst enthält eine Lipase. Wie die Lipase zustande kommt, ob sie in den verschiedenen Organen und Geweben fertig erzeugt wird oder ob sie dort zunächst als inaktivierte Vorstufe, als sogenanntes Zymogen, entsteht, die erst bei der Sekretion in das wirksame Ferment umgewandelt wird, ist nicht sicher entschieden. Ob endlich die normale im Serum vorhandene Lipase autochthon entsteht oder aus der Lunge, Niere oder anderen Organen ausgeschwemmt ist, ist schwer zu entscheiden.

Bis jetzt sind nur einige Organlipasen genau studiert, die durch ihre Reaktion gegen verschiedene Gifte unterscheidbar sind. Die Pankreaslipase, um die es sich bei den vorliegenden Untersuchungen handelt, ist durch Atoxyl nicht vergiftbar, das heisst, sie ist atoxylresistent. Dies bedeutet, dass die Pankreaslipase ihre fettspaltende Fähigkeit auch nach Zusatz von Atoxyl enthält. Dem gegenüber ist die Leberlipase nicht gegen Atoxyl, wohl aber gegen Chinin resistent. Die Serumlipase endlich ist weder gegen Chinin noch gegen Atoxyl resistent und wird daher durch beide Gifte unwirksam gemacht.

Dass die Organlipasen ins Serum übertreten können, ist experimentell nachgewiesen. So ist beim Absperren des Pankreassekretes vom Darm keine Störung der Fettspaltung und Fettresorption zu beobachten. Osato und Diena haben nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge eine Vermehrung des Pankreasfermentes im Serum nachgewiesen. Auch Jansen beobachtete, dass ein unter die Bauchdecken transplantiertes Organ die Fettresorption aufrecht erhielt, trotzdem ein völliger Abschluss vom Darm bestand. Erst nach Totalexstirpation oder schweren Erkrankungen der Drüsensubstanz kommen Resorptionsstörungen und Fettstühle zur Beobachtung. All diese Beobachtungen sind ein Beweis dafür, dass bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse die Pankreaslipase auf dem Umweg durch Blut- und Lymphbahnen in den Darm gelangt.

Das Prinzip für die Feststellung der verschiedenen Organlipasen im Serum ist folgendes:

Die Fettsäureester haben die Eigenschaft, dass sie die Oberflächenspannung des reinen Wassers erniedrigen. Wird der Ester aber in seine Komponenten Fettsäure und Glycerin gespalten, dann verschwindet die oberflächenaktive Wirkung und die Oberflächenspannung kehrt wieder zurück zu der des reinen Wassers. Die Oberflächenspannung bestimmt man durch Feststellung der Tropfenzahl, dadurch, dass man die zu untersuchende Flüssigkeit aus einer Messpipette von bestimmten Volumen ausfliessen lässt und die an der Abtrofpfläche sich bildenden Tropfen zählt. Die Tropfenzahl ist um so grösser, die Tropfengrösse um so kleiner, je geringer die Oberflächenspannung ist. Rona und Michaelis haben durch ihre Arbeiten nachgewiesen, dass die Ester Monobutyrin und Tributyrin die Oberflächenspannung des Wassers sehr erheblich erniedrigen und dass sie durch Lipasen gespalten werden können, wobei mit steigendem Molekulargewicht die Spaltbarkeit zunimmt. Die Monoglyceride sind sehr wenig, Triglyceride leichter spaltbar als Diglyceride.

Mit Hilfe der eben beschriebenen Tatsachen versuchte Rona einen Weg zur Feststellung von Pankreas- und Lebererkrankungen zu finden, wobei er von der Überlegung ausging, dass bei Pankreaserkrankungen die Pankreaslipase in die Blutbahn übergehen kann und dass sie hier durch ihre Resistenz gegen Atoxyl von den atoxylempfindlichen Serum- und Leberlipasen nachgewiesen werden könnte.

Wie oben schon angedeutet, hat man in der Feststellung der Grösse der Oberflächenspannung einen sehr empfindlichen Indikator für den Nachweis der Spaltung eines Esters und ein Mittel, den Gang der Spaltung während des Prozesses zu verfolgen. Die Änderung der Oberflächenspannung als Mass für den Verlauf physiologisch-chemischer Prozesse wurde schon von Traube angewandt und ist danach von den verschiedensten Untersuchern benutzt worden.

Die Methode des Nachweises atoxylresistenter Pankreaslipasen im Serum arbeitet mit dem Nachweis feinster, aber dennoch deutlich wahrnehmbarer Veränderungen im Fermenthaushalt des Organismus. Sie ist deswegen von so grossem Nutzen, weil die geringgradigen Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse sich relativ häufig unserer Beobachtung entziehen. Der Grund hierfür ist nach Zunz und Mayer darin zu suchen, dass bei Ausfall der Pankreassekretion andere Organe, wie Leber, Magen und Darm

aushilfsweise als Fermentspender eintreten. Fernerhin werden partielle Störungen des Organes durch andere Teile der Drüse vikariierend ausgeglichen.

Die Probe selbst wird folgendermassen ausgeführt:

Zu je 2 bis 3 ccm des Serums kommt die gleiche Menge eines Phosphatpuffers. Der Zusatz dieser Puffermischung hat den Zweck, eine fest fixierte ph-Zahl zu erzielen. Die Wirksamkeit einzelner Fermente ist in ausgedehnter Weise vom ph-Milieu abhängig und es kann als erwiesen gelten, dass die einzelnen Fermente nur bei einer bestimmten ph-Zahl eine optimale Wirkung entfalten. Durch Untersuchungen von Rona und Pawlovic ist festgestellt, dass für die Pankreaslipase das Optimum zwischen ph = 6,95 und 8,0 liegt. Die im vorliegenden Fall benutzte Phosphatpufferlösung wurde hergestellt aus primärem m/3 Natriumphosphat und sekundärem m/3 Natriumphosphat. Bei einem Mischungsverhältnis von 8 Teilen sekundärem und 1 Teil primärem Natriumphosphat erhält man eine ph-Zahl von 7,6, bei einem Verhältnis von 16 Teilen sekundärem und 1 Teil primärem Phosphat resultiert ein ph-Wert von 7,9. Bei meinen Untersuchungen wurden Gemische von 8 : 1 sowie von 14 : 1 hergestellt, die also einem ph-Wert von 7,6 bezw. etwa 7,8 entsprachen. Die Richtigkeit der Einstellung wurde durch Gaskettenmessungen von Dr. Lasch kontrolliert.

Von beiden so vorbereiteten Reagenzgläsern kommt in das eine 1 ccm Atoxyllösung $0{,}^{2}/_{100}$, in das andere 1 ccm aqua-dest. Das letztere bleibt als Kontrolle. Die angegebene Menge Atoxyl genügt, um alle Lipasen mit Ausnahme der Pankreaslipase völlig zu vergiften.

Nach $^{1}/_{2}$ Stunde gibt man in beide Reagenzgläser 50 ccm einer gesättigten wässerigen Tributyrinlösung. Diese Lösung erhält man dadurch, dass man 4 bis 5 Tropfen Tributyrin mit einem Liter aqua-dest. 5 Stunden in einem Schüttelapparat kräftig durchschüttelt. Kleine nicht gelöste Fetttröpfchen werden durch Filtrieren entfernt. In einer Tropfpipette nach Rona und Michaelis wird sodann die Oberflächenspannung der zubereiteten Mischung bestimmt, indem man in beiden Proben nach bestimmter Zeit die entstehende Tropfenzahl feststellt. Bei meinen Untersuchungen wurde die Tropfenzahl nach 3, 30, 60 und 90 Minuten bestimmt. Ist nur normale Serumlipase vorhanden bezw. ist eine zwar normalerweise nicht vorhandene, aber gegen Atoxyl empfindliche

Lipase vorhanden, so wird diese durch das vorhandene Atoxyl vergiftet, die Spaltung der Butyrinlösung bleibt aus und die Tropfenzahl ändert sich infolgedessen nicht. In dem Kontrollröhrchen ohne Atoxylzusatz kann dagegen die Lipase ihre spaltende Wirkung ausüben, die Oberflächenspannung steigt infolgedessen und die Tropfenzahl nimmt ab. Ist nun eine gegen Atoxyl unempfindliche Lipase vorhanden, so kann diese ihre fettspaltende Wirkung ausüben und die Tropfenzahl wird infolgedessen etwas absinken. Das Vorhandensein einer Pankreaslipase und damit eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse wird von Rona angenommen, wenn nach $1^1/_2$ Stunden eine Differenz von wenigstens 6 Tropfen vorhanden ist. Simon hält erst eine Differenz von 7—8 Tropfen für beweisend.

Eine Reihe von Fehlerquellen muss noch erwähnt werden, um einwandfreie Resultate zu erzielen:

Das zu untersuchende Blut soll absolut frei von corpusculären Bestandteilen sein. Wird das Serum abzentrifugiert, so darf die Umlaufsgeschwindigkeit der Zentrifuge nicht zu gross sein, um jede Zertrümmerung von Blutkörperchen zu vermeiden. Diese Vorsicht ist nötig, da nach den Untersuchungen von Simon die roten Blutkörperchen ebenfalls ein lipolytisch wirksames atoxylresistentes Ferment enthalten. Dem gegenüber ist allerdings Rona der Ansicht, dass entweder die Erythrocyten ein derartiges Ferment nicht enthalten oder dass es, falls vorhanden, identisch mit der normalen Serumlipase sei.

Die Atoxyllösung muss unter Benutzung von sauerstofffreiem Wasser hergestellt und unter Lichtabschluss aufbewahrt werden. Es entsteht sonst durch Reduktionsvorgänge aus der fünfwertigen die dreiwertige Form, das sehr giftige Arsinoxyd.

Die benutzte Tributyrin- bezw. Monobutyrinlösung soll keine Spaltung zeigen, durch welche die fermentative Wirkung der Lipase beeinflusst werden könnte. Da eine derartige Spaltung leicht eintritt, sobald die Lösung einige Tage gestanden hat, ist es nötig, sie jedesmal frisch zu bereiten. Während von Rona für alle Untersuchungen das Tributyrin benutzt wurde, weil durch dieses die Oberflächenspannung des reinen Wassers stärker erniedrigt wird als durch Monobutyrin, hat Katsch darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Monobutyrin vorzuziehen sei, da bei der leicht eintretenden Zersetzung des Tributyrins unter den übrigen Spaltprodukten auch Monobutyrin auftritt. Hierdurch

ist ein weiterer, die Oberflächenspannung erniedrigender Stoff vorhanden und ein Rückschluss auf die Wirksamkeit des Fermentes erschwert. Bei meinen Untersuchungen habe ich sowohl Monobutyrin wie auch Tributyrin verwandt und konnte in Übereinstimmung von Katsch feststellen, dass der Ablauf der Spaltung beim Monobutyrin in der Tat gleichmässiger ist. Ich habe aus diesem Grunde die späteren Untersuchungen nur mit Monobutyrinlösung vorgenommen.

Bei den Versuchen sind fernerhin natürlich die üblichen bei Untersuchungen von Oberflächenspannungsverhältnissen erforderlichen Bedingungen einzuhalten. Dazu gehört Konstanz der Temperatur, da sich bei einer Steigerung um 10 Grad C. die Tropfenzahl um 2 erhöht. Erforderlich ist ferner, dass die Abtropffläche der Kapillare fettfrei ist.

Auf diese Weise habe ich 95 Fälle aus dem fortlaufenden Material der Rostocker Chirurgischen Klinik untersucht. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle (Seite 11) zusammengestellt. im Gegensatz zu den Feststellungen von Katsch, der eine Verminderung der Tropfenzahl um 4—5 bereits als beweisend für eine Pankreaserkrankung ansieht, habe ich als Grenze eine Differenz von mindestens 7 Tropfen genommen. Diese Zahl stimmt überein mit den von Simon angenommenen Werten (7—8 Tropfen) und übersteigt um ein Weniges die von Rona angegebene Differenzzahl, der 6 Tropfen als Grenze ansieht. Es hat sich aber bei den Untersuchungen herausgestellt, dass Tropfendifferenzen von 4—5 auch bei völlig Gesunden, sicher nicht Pankreasgeschädigten vorkommen. Auch bei einer Tropfendifferenz von 6 scheint noch nicht immer eine Pankreasschädigung vorzuliegen.

Aus der Tabelle geht nun hervor, dass in 20 Fällen (Nr. 1, 11, 50, 52, 82, 5, 12, 14, 16, 20, 21, 22, 30, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 61) in der mit Atoxyl versehenen Untersuchungsflüssigkeit die Tropfendifferenz 7 Tropfen und mehr betrug. In allen diesen Fällen müsste also nach den gemachten Voraussetzungen eine leichtere oder schwere Pankreasschädigung vorliegen. In 5 von diesen Fällen (Nr. 11, 1, 50, 52, 82) ist eine Pankreasschädigung durch die Operation festgestellt worden, und zwar handelte es sich in Fall 1 um ein Carcinom des Pankreas, in Fall 82 um eine ausgedehnte Pankreasapoplexie. Aus der Literatur sind 2 Fälle bekannt, in denen bei einer Pankreasapoplexie atoxylresistente Lipasen im Serum nachgewiesen werden konnten. Der eine Fall

ist von Markos mitgeteilt, der andere von Katsch-Bickert. In den drei andern Fällen bestand ein kallöses Ulcus des Magens, welches zu ausgedehnten Verwachsungen bezw. zu einer Penetration in das Pankreas geführt hatte. Eine gewisse Schädigung des Pankreas ist also auch in diesen drei Fällen mit Sicherheit vorhanden gewesen. Es ist von Interesse, dass es also in Zukunft möglich sein wird, durch den Ausfall der Untersuchung auf atoxylresistente Lipasen zu entscheiden, ob bei einem Ulcus ventriculi oder duodeni Verwachsungen oder Penetrationen zum Pankreas bestehen.

In den 15 übrigen Fällen, in denen die Probe positiv ausfiel, ist eine Pankreasschädigung autoptisch nicht nachgewiesen, jedoch kann eine solche auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dreimal handelte es sich um ein Carcinom (Nr. 5, 12, 61) anderer Organe, dreimal (Nr. 21, 22, 28) um eine Prostatahypertrophie, einmal um eine schwere eiternde Tuberkulose, in Fall 32 um eine Osteomyelitis, in Fall 35 um eine Pyonephrose, in Fall 37 um eine Lues mit intestinalen Erscheinungen, in Fall 40 um einen Echinococcus hepatis mit ausgedehnten Verwachsungen im Oberbauch, in Fall 16 um einen Ileus, in Fall 14 um eine appendicitische Peritonitis, in Fall 20 um eine Hernia epigastrica, in Fall 33 endlich um eine Arthritis deformans. In allen Fällen handelt es sich also entweder um sichere entzündliche Veränderungen im Oberbauch oder um Carcinome, weiter um Prostatiker. In den beiden letzten Kategorien befinden sich durchweg Patienten im vorgerückten Alter. Der einzige Fall, der aus diesem Rahmen herausfällt, ist die epigastrische Hernie in Fall 20.

In der Literatur sind Fälle bekannt, in denen auch bei anderen als Pankreaserkrankungen atoxylresistente Lipasen im Serum nachweisbar waren. Simon hat bei schweren Formen von sekundärer Anaemie, sowie bei perniciöser Anaemie in einigen Fällen gleichzeitig atoxylresistente und chininresistente Lipasen im Serum gefunden. Er erklärt diese Befunde mit den haemolytischen Vorgängen, die sich im Blut abspielten oder mit einer Mitbeteiligung des Pankreas. Umber beobachtete einen Fall, bei dem der Patient mehrere Jahre wegen einer chronischen Pankreaserkrankung behandelt wurde und bei dem sich zuletzt eine perniciöse Anaemie aplastischer Form entwickelte. Das Pankreas war bei der Sektion völlig intakt. Einen anderen Fall beschrieb Simon, bei dem gegen Ende einer jahrelangen Darmerkrankung eine perniciöse Anaemie auftrat. Solche Beobachtungen lassen an die Möglichkeit denken,

dass das Krankheitsbild der perniciösen Anaemie vielleicht gelegentlich mit Pankreaserkrankungen zusammen auftritt. Im Fall von Simon waren be der Sektion mikroskopische Pankreasveränderungen nachweisbar, während dies in dem Umberschen Fall, wahrscheinlich wegen der vorgeschrittenen kadaverösen Veränderungen, nicht möglich war. Das Auftreten atoxylresistenter Lipasen bei der perniciösen Anaemie scheint also wenigstens in einer Reihe von Fällen auf organische Pankreasveränderungen zurückzugehen. Wie weit bei schweren sekundären Anaemien organische Pankreasveränderungen vorhanden sind, ist noch ungeklärt, und es ist daher nicht zu entscheiden, ob das Vorkommen atoxylresistenter Lipasen in diesen Fällen auf eine Pankreaserkrankung oder auf das Vorhandensein einer Blutlipase, die durch Umsetzungen im Blute entsteht, zurückzuführen ist.

Ich komme zurück zu den oben mitgeteilten 15 Fällen, in denen bei positivem Ausfalle der Probe eine sichere Pankreasbeteiligung nicht nachweisbar war. Aus der Zusammenstellung geht hervor, dass es sich in den Fällen, in denen irgendwelche Veränderungen im Oberbauch nicht nachweisbar waren, entweder um Patienten mit einer sekundären Anaemie handelte, die zu der schweren primären Erkrankung hinzugekommen war. Oder es handelte sich um Leute in sehr vorgerücktem Alter (Prostatiker!), bei denen zwanglos das Vorhandensein von Gefässveränderungen und damit vielleicht auch eine Pankreasaffektion angenommen werden darf. Einzig der Fall Nr. 20, bei dem es sich um eine epigastrische Hernie bei einem jugendlichen Individuum handelt, sticht derartig von den eben angedeuteten Möglichkeiten ab, dass man geneigt ist, an einen Beobachtungsfehler zu glauben.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in allen Fällen, in denen eine sichere Pankreaserkrankung autoptisch nachgewiesen wurde, der Nachweis atoxylresistenter Lipasen gelang. In den Fällen, in denen die Probe positiv ausfiel, und in denen dieser sichere Nachweis nicht möglich war, können nach Art der Fälle Pankreasschädigungen durchaus vorgelegen haben, wenngleich der Beweis dafür nicht zu erbringen ist. Es ist also zu sagen, dass die Methode eine brauchbare Bereicherung unserer diagnostischen Möglichkeiten bietet, dass sie aber vorläufig, solange wir die Mitbeteiligung des Pankreas bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern noch nicht völlig übersehen, in ihrer Deutung eine gewisse Einschränkung verlangt.

	Diagnose.	Mit Atoxyl-Zusatz. Tropfenzahl nach 3	30	60	90	Ohne Atoxyl-Zusatz. Tropfenzahl nach 3	30	60	90	Tropfenzahl	Bemerkungen.
1	Pankresca.	147	146	145	140	140	136	131	127	7	Tributyrin
2	Metrorrhagien	148	148	145	145	145	125	119	118	3	„
3	„	148	148	146	145	148	128	118	116	4	„
4	Fractur	148	148	147	143	144	127	118	113	5	„
5	Ca Labii	148	136	130	126	146	120	116	115	22	„
6	Ulcus pylori	149	147	146	146	139	126	121	119	3	„
7	Mastdarmpolyp	150	150	148	148	149	125	118	115	2	„
8	Oberlippenfurunkel	149	149	148	147	148	122	118	115	2	„
9	Osteoschondritis vertebrae	150	149	148	145	141	123	118	116	5	„
10	Hernia ing.	146	146	145	143	146	126	119	116	3	„
11	Ulcus pylori penetration i. Pankr.	162	152	147	145	162	130	122	121	17	„
12	Ca penis	151	149	141	139	150	135	120	118	12	„
13	Hern. umbilicalis	147	146	146	144	145	132	126	122	3	„
14	Appendicitis	147	138	129	125	146	125	118	115	22	„
15	Epididymitis	145	145	140	140	144	126	121	116	5	„
16	Ileus Peritonitis	145	145	136	131	144	132	121	115	14	„
17	Bauchdeckentumor	146	145	143	141	144	124	119	108	5	„
18	Bursitis praepat.	147	147	144	144	147	130	121	119	3	„
19	Prostatahypertroph.	149	147	146	146	147	126	120	118	3	„
20	Hern. epigastrica	147	146	141	138	146	121	118	115	9	„
21	Prostatahyp.	147	147	138	132	147	130	120	118	15	„
22	„	147	145	141	135	146	132	122	120	12	„
23	„	144	144	143	142	141	—	138	129	2	„
24	Gelenkmaus	150	150	150	149	148	141	127	122	1	„
25	Ischias	150	149	149	146	149	137	126	119	4	„
26	Fract. fem.	150	150	149	148	150	134	122	119	2	„
27	Rectumpolyp	151	149	147	146	146	131	121	117	5	„
28	Prostatahyp.	150	148	148	148	150	129	119	116	2	„
29	Hydreocele	154	151	149	148	154	145	126	126	6	„
30	Tbc. abscesse	156	150	141	135	151	129	123	114	21	„
31	Hernia ing.	154	153	151	151	145	127	119	115	3	„
32	Osteomyelitis	138	132	131	130	147	131	120	118	8	Monobutyrin
33	Varicen Thrombose	139	133	131	129	146	125	119	118	10	„
34	Ulcus ventr.	138	136	135	134	147	134	124	121	4	„
35	Pyonephrose	137	134	132	130	148	124	119	116	7	„
36	Pyelitis	139	139	135	135	149	126	121	118	4	„
37	Lues	139	134	129	126	149	132	119	118	13	„
38	Prostatahyp.	134	127	126	125	147	126	120	117	9	„
39	Ulcus ventr.	136	136	133	130	132	123	120	117	6	„
40	Echinococcus hep	136	131	134	127	132	122	121	117	9	„
41	Fract. patellae	134	132	132	129	132	122	120	117	5	„
42	Appendicitis	134	133	133	130	133	126	123	120	4	„
43	„	130	130	129	127	130	127	121	119	3	„
44	Weichteilverl.	132	131	129	129	131	124	120	118	3	„
45	Appendicitis	130	130	128	128	128	121	118	116	2	„
46	Fussverletzung	131	131	129	128	129	126	121	117	3	„
47	Hydreocele	130	129	126	125	128	122	121	120	5	„
48	Appendicitis	130	126	125	125	128	123	120	117	5	„
49	„	136	133	132	131	134	120	117	116	5	„
50	Ulcus ventr. pankreatitis	137	133	129	129	132	124	119	113	8	„

	Diagnose.	Mit Atoxyl-Zusatz. Tropfenzahl nach 3	30	60	90	Ohne Atoxyl-Zusatz. Tropfenzahl nach 3	30	60	90	Tropfenzahl	Bemerkungen.
51	Hernia ing.	134	131	130	—	133	123	121	—	4	Monobutyrin
52	Ulcus ventr. pankreatitis	133	132	128	125	132	125	120	115	8	„
53	Spondylitis tbc.	133	132	132	129	131	123	120	117	4	„
54	Nasen ca.	131	130	130	128	129	122	120	117	3	„
55	Oesophagus ca.	131	129	126	126	128	119	117	115	5	„
56	Ureterstein	132	132	131	129	132	124	120	118	3	„
57	Prostatahyp.	134	134	131	131	130	124	119	114	3	„
58	„	133	132	131	129	123	122	118	117	4	„
59	Hernia epigastr.	133	133	130	129	129	123	118	117	4	„
60	Fract. humeri	134	132	130	129	130	127	121	118	5	„
61	Oberkiefer ca.	129	125	124	121	126	119	113	112	8	„
62	Plattfüsse	130	128	124	124	126	118	114	113	5	„
63	Phlegmone	130	131	126	125	126	118	114	113	5	„
64	Quetschung Bein	130	129	127	125	129	122	119	116	5	„
65	Arthritis def.	129	126	125	125	128	120	118	116	4	„
66	Plattfüsse	125	124	123	123	123	119	116	115	2	„
67	Appendicitis	126	123	122	121	125	118	114	113	5	„
68	Probe lap.	126	123	122	121	125	118	114	113	5	„
69	Hernia ing.	129	129	128	127	128	121	118	113	2	„
70	Steckschuss	128	127	125	124	125	120	116	112	4	„
71	Fract. cruris	125	121	120	120	123	117	113	110	5	„
72	Hernia ing.	125	122	121	120	122	116	—	116	5	„
73	Nieren tbc.	123	122	121	120	122	115	113	113	3	„
74	Hypernophrom	133	130	130	130	129	121	118	114	3	„
75	Hydrops gen,	132	130	127	127	128	117	114	114	5	„
76	Ulcus ventr.	136	136	134	133	130	122	118	116	3	„
77	„	133	132	131	131	131	124	119	117	2	„
78	Steckschuss	134	133	133	133	132	121	117	115	1	„
79	Kopfverletzung	134	133	132	131	132	123	118	117	3	„
80	Appendicitis	134	132	128	128	130	123	119	118	6	„
81	Ca. ventr.	137	185	134	134	132	125	120	119	3	„
82	Pankreasapoplexia	136			126	132			115	10	„
83	Lues	131	130	129	128	131	123	118	115	3	„
84	Sehnenplastik	133	130	129	128	131	120	119	115	5	„
85	Schiefhals	132	132	129	128	131	125	114	116	4	„
86	Verstopfung	132	128	128	128	132	122	121	117	4	„
87	Dupuytren	137	134	134	133	132	123	122	118	4	„
88	Lymphogranulom.	141	140	140	140	140	131	128	122	1	Tributyrin
89	„	142	140	139	139	140	132	122	118	3	„
90	Tetanus	147	146	145	143	143	126	122	120	4	„
91	Hydrocele	149	149	148	145	148	133	122	118	4	„
92	Hernia ing.	137	136	133	133	147	131	119	116	4	Monobutyrin
93	Ulcus rodens	133	130	129	129	129	123	119	117	4	„
94	Tbc.	132	131	130	129	130	123	119	118	3	„
95	Hernia ing.	133	132	130	129	133	124	121	118	4	„

Literaturverzeichnis.

Diena: Biochem. Ztschr. 139, 1923.

Höber: Lehrbuch der Physiologie des Menschen 1920.

Hiruma: Biochem. Ztschr. 139, 1923

Jansen: Arch. de Pharm. XIII. 1912.

Marcus: Klin. Wochenschr. 29, 1923.

Michaelis: Prakticum der phys. Chem. 1923.

Osato: Journ. of exp. Med. 1923.

Rona, Petow und Schreiber: Klin. Wochenschr. 48, 1922.

Rona und Pawlovic: Biochem. Ztschr. 111, 130, 134.

Rona und Pawlovic: Biochem. Ztschr. 139, 1923.

Rona und Michaelis: Biochem. Ztschr. 31, 1911.

Simon: Klin. Wochenschr. 1924.

Simon: Klin. Wochenschr. 1925, II. Halbjahr.

Strumpell: Lehrbuch der speziellen Pathologie. Therapie der inneren Krankheiten.

Tigerstedt: Lehrbuch der Physiologie des Menschen IX. Auflage, I. Band.

Wohlgemuth: Grundriss der Fermentmethoden, Berlin 1913.

Lebenslauf.

Am 16. 4. 1900 wurde ich als Sohn des Landwirts Jwan Duneff zu Leskowo geboren und bin wie meine Eltern griechisch-katholischen (Orthodox) Glaubens. Im Jahre 1902 wanderte unsere Familie nach Bogomilowo (Bulgarien) aus. Meine ersten Kinderjahre verlebte ich bei meinen Eltern in Bogomilowo und besuchte dort die Volksschule. 1911 kam ich auf das Progymnasium in Stara-Zogora. Nach Beendigung meiner Schulzeit (mit einem Jahre Unterbrechung, wegen des Balkankrieges 1912/13) begann ich 1915 mein Studium im Realgymnasium der Stadt Stara-Zogora. Am 20. Oktober 1920 erhielt ich das Reifezeugnis vom Realgymnasium. 1920—1921 ging ich mit Zustimmung meiner Eltern nach Innsbruck (Deutsch-Österreich), um mich dem Studium der Medizin zu widmen, und machte dort mein Physikum. Nach dem 11. Semester ging ich nach Rostock, um mein Studium zu beendigen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. Lasch meinen herzlichsten Dank zum Ausdruck bringen für das Interesse, welches er stets meinen Arbeiten entgegengebracht hat.